

Липопротеид(a) как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние вопроса

Børge G. Nordestgaard, M. John Chapman, Kausik Ray, Jan Borén, Felicita Andreotti, Gerald F. Watts, Henry Ginsberg, Pierre Amarengo, Alberico Catapano, Olivier S. Descamps, Edward Fisher, Petri T. Kovanen, Jan Albert Kuivenhoven, Philippe Lesnik, Luis Masana, Zeljko Reiner, Marja-Riitta Taskinen, Lale Tokgözoğlu, Anne Tybjaerg-Hansen

Перевод с английского подготовлен сотрудниками отдела проблем атеросклероза РКНПК МЗ и СР М.С. Сафаровой и доктором медицинских наук М.В. Ежовым

Абстракт

В последнее время было накоплено большое количество информации о понимании причинной роли повышенного уровня липопротеида(a) [Lp(a)] в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Анализ доказательной базы в отношении этого вопроса, проведенный экспертами Европейского общества кардиологов, опубликован в форме Консенсуса в журнале *European Heart Journal* от 21 октября 2010 г. В работе представлена роль Lp(a) как фактора риска ССЗ, приведены положения о необходимости скрининга Lp(a) в различных группах риска, целевые уровни и возможные методы коррекции повышенного уровня Lp(a).

Цель. Провести критическую оценку роли Lp(a) как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и дать рекомендации по скринингу Lp(a), целевым значениям и терапевтическим подходам к коррекции высокого уровня этого показателя.

Методы и результаты. Специфичная и достоверная связь между повышенным уровнем Lp(a) и риском ССЗ/ишемической болезни сердца (ИБС), наряду с результатами недавних геномных исследований, подтверждают причинную роль повышенного уровня Lp(a), равно как холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), в преждевременном развитии ССЗ/ИБС. Эта связь имеет непрерывный характер и независима от таких параметров как ХС ЛНП или ХС, не связанный с липопротеидами высокой плотности (ХС-не-ЛВП). Повышенный уровень Lp(a), с одной стороны, имеет протромботический/антифибринолитический эффекты за счет наличия в своем составе апоБелка(a) [apo(a)], гомологичного плазминогену и плазмину, с другой, способен потенцировать развитие атеросклероза вследствие высокого содержания ХС в своем составе и структурному подобию частице ЛНП. Рекомендуется однократное измерение Lp(a) с использованием лабораторных наборов, нечувствительных к изоформам apo(a), у лиц умеренного или высокого риска развития ССЗ/ИБС – с преждевременным развитием ССЗ, семейной гиперхолестеринемией, наследственным анамнезом ССЗ или высокого уровня Lp(a), рецидивами кардиоваскулярных осложнений, несмотря на терапию статинами, у лиц, имеющих 10-летний риск смерти от ССЗ $\geq 3\%$ согласно Европейским рекомендациям, или 10-летний риск развития ИБС $\geq 10\%$ согласно Американским рекомендациям. Рекомендуется достижение целевого уровня Lp(a) менее 80 процентили (<50 мг/дл) как вторичной терапевтической цели после снижения ХС ЛНП. Учитывая данные мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований, показавшего снижение сердечно-сосудистых событий, лечение должно основываться на назначении ниацина в дозе 1-3 г/сут. В некоторых случаях может быть рассмотрен вопрос о применении ЛНП-афереза для снижения уровня Lp(a).

Заключение. Скрининг для определения концентрации Lp(a) в крови рекомендуется у лиц с умеренным или высоким риском ССЗ/ИБС. Поддержание уровня Lp(a) <50 мг/дл рекомендуется с помощью ниацина с целью снижения риска ССЗ/ИБС.

Ключевые слова: липиды, гиперлипидемия, профилактика, инфаркт миокарда, инсульт

Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status

M.S. Safarova, M.V. Ezhov (adapted translation)

Aims

The aims of the study were, first, to critically evaluate lipoprotein(a) [Lp(a)] as a cardiovascular risk factor and, second, to advise on screening for elevated plasma Lp(a), on desirable levels, and on therapeutic strategies.

Methods and results. The robust and specific association between elevated Lp(a) levels and increased cardiovascular disease (CVD)/coronary heart disease (CHD) risk, together with recent genetic findings, indicates that elevated Lp(a), like elevated LDL-cholesterol, is causally related to premature CVD/CHD. The association is continuous without a threshold or dependence on LDL- or non-HDL-cholesterol levels. Mechanistically, elevated Lp(a) levels may either induce a prothrombotic/anti-fibrinolytic effect as apolipoprotein(a) resembles both plasminogen and plasmin but has no fibrinolytic activity, or may accelerate atherosclerosis because, like LDL, the

*Lp(a) particle is cholesterol-rich, or both. We advise that Lp(a) be measured once, using an isoform-insensitive assay, in subjects at intermediate or high CVD/CHD risk with premature CVD, familial hypercholesterolaemia, a family history of premature CVD and/or elevated Lp(a), recurrent CVD despite statin treatment, $\geq 3\%$ 10-year risk of fatal CVD according to European guidelines, and/ or $\geq 10\%$ 10-year risk of fatal + non-fatal CHD according to US guidelines. As a secondary priority after LDL-cholesterol reduction, we recommend a desirable level for Lp(a), 80th percentile (less than 50 mg/dL). Treatment should primarily be niacin 1–3 g/day, as a meta-analysis of randomized, controlled intervention trials demonstrates reduced CVD by niacin treatment. In extreme cases, LDL-apheresis is efficacious in removing Lp(a). **Conclusion.** We recommend screening for elevated Lp(a) in those at intermediate or high CVD/CHD risk, a desirable level, 50 mg/dL as a function of global cardiovascular risk, and use of niacin for Lp(a) and CVD/CHD risk reduction.*

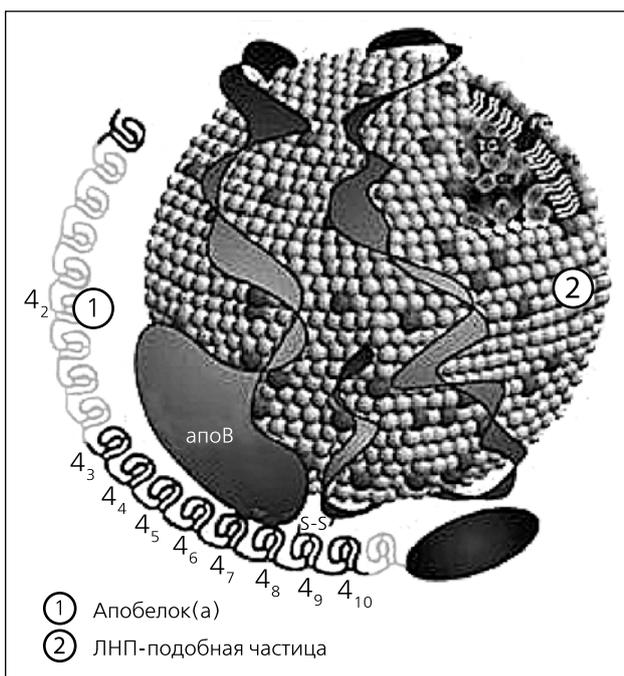
Key words: Lipids • Hyperlipidemia • Prevention • Myocardial infarction • Stroke

Введение.

Роль липопротеида(а) [Лп(а)] как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) изучалась в течение многих лет [1]. Вследствие отсутствия полноценной научной базы, скрининг и лечение повышенного уровня Лп(а) проводились преимущественно специалистами в области липидологии. В течение последних нескольких лет были получены данные, демонстрирующие причинную роль повышенного уровня Лп(а) в преждевременном развитии ССЗ [2-4], они и послужили основанием для создания настоящего Консенсуса.

Лп(а) – это липопротеид плазмы крови, состоя-

Рисунок 1. Липопротеид(а) состоит из ЛНП-подобной частицы, которая ковалентно связана с апобелком(а). Сходство с ЛНП заключается в наличии центрального ядра, состоящего из эфиров холестерина (ЭХ) и триглицеридов (ТГ), окруженных фосфолипидами (ФЛ) и одной молекулы апобелка В (апо В). Апо(а) состоит из 10 различных типов плазминоген-подобных повторов крингля 4, участков, гомологичных кринглю 5 и протеазному (П) региону плазминогена. Домен крингля 4 2 типа (42) варьирует в повторах копий от 2 до >40, что определяет различие в изоформах апо(а) [1]. Апо(а) связан с апо В100 одним дисульфидным мостиком с участием непарных цистеиновых остатков крингля 4 9 типа. Модифицировано из Koschinsky ML, Marcovina SM [18].



щий из частицы ЛНП, в которой молекула апобелка В100 (апо В100) связана с дополнительным апобелком апо(а) при помощи дисульфидного мостика (рисунок 1) [1]. Повышенный уровень Лп(а) потенциально может увеличивать риск ССЗ, с одной стороны, за счет протромботических/антифибринолитических эффектов в связи со строением молекулы апо(а), структурно гомологичной плазминогену и плазмину, но не имеющей при этом фибринолитической активности, с другой, за счет потенцирования атерогенеза в результате накопления Лп(а) в интимае, или обоих этих механизмов.

Типичное распределение концентрации Лп(а) среди лиц европейского происхождения представлено на рисунке 2: оно идентично среди мужчин и женщин и смещено в сторону низких значений. Самая высокая концентрация Лп(а) отмечается у представителей негроидной расы (медиана 39; интерквартильный интервал 19-69 мг/дл), а более низкая – у европейцев (12 мг/дл, 5-32) [5], китайцев (11; 4-22 мг/дл) и японцев (13; 5-26 мг/дл), несколько выше у испанцев (19; 8-43 мг/дл) [1, 5]. Необходимо отметить, что отношение к самой частице Лп(а) оставалось неоднозначным среди клиницистов на протяжении 20 лет (различные концепции суммированы и представлены в Табл. 1).

Целью настоящего Консенсуса является пред-

Рисунок 2. Типичное распределение уровня Лп(а) в общей популяции. Эти графики основываются на результатах, полученных в образцах сывороток, взятых на натощак у ~3000 мужчин и 3000 женщин из Копенгагенского Популяционного Исследования в период с 2003 по 2004 гг. [2]. Светло-серый оттенок отражает уровень частицы ниже 80 перцентили, темно-серым цветом цветом окрашено распределение уровня выше 80 перцентили.

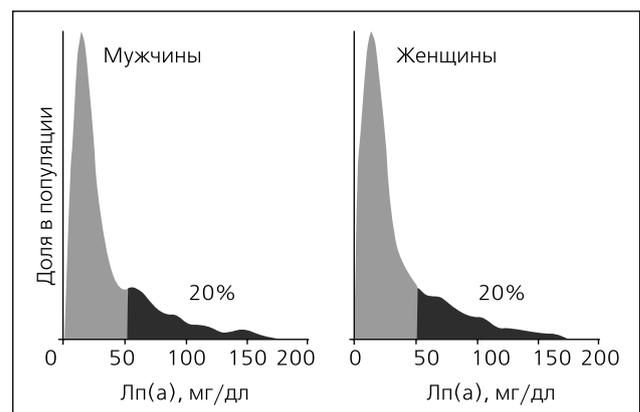


Таблица 1. Различные концепции в понимании роли Лп(а).

Вопросы	Комментарий
Является ли повышенный уровень Лп(а) фактором риска ССЗ только для лиц с сопутствующим повышенным уровнем ХС ЛНП?	Повышенный уровень Лп(а) является фактором риска развития ССЗ, независимым от уровня ХС ЛНП и ХС-не-ЛВП, в равной степени как и от других факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.
Может ли измерение Лп(а) у лиц умеренного риска влиять на стратификацию риска?	Уровень Лп(а) более 80-й перцентили при включении в стратификационную модель ведет к реклассификации лиц с умеренным риском в категорию лиц с высоким риском [2].
Может ли высокий уровень Лп(а) >80-й перцентили рассматриваться как независимая причина развития ССЗ (вне связи с другими ФР, кроме возраста) в некоторых семьях?	Для семей со значимо повышенным уровнем Лп(а) характерно прогрессирующее развитие атеросклероза и манифестация ССЗ в раннем возрасте.
Является ли Лп(а) фактором риска для венозных тромбозов (кроме новорожденных)?	Имеющиеся данные не позволяют дать однозначный ответ на этот вопрос.
Существует ли зависимость между дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальном возрасте и повышенным уровнем Лп(а)?	Имеющиеся данные не позволяют дать однозначный ответ на этот вопрос.
Приводит ли заместительная гормональная терапия эстрогенами к снижению повышенного уровня Лп(а) только у женщин в постменопаузальном возрасте, или такой подход может быть использован у больных молодого возраста?	Имеющиеся данные не позволяют дать однозначный ответ на этот вопрос.
Является ли повышенный уровень Лп(а) причиной высокой частоты инсультов среди негроидной популяции?	Имеющиеся данные не позволяют дать однозначный ответ на этот вопрос.
Является ли Лп(а) острофазовым показателем?	Имеющиеся данные не позволяют дать однозначный ответ на вопрос.
Существует ли зависимость между риском развития ССЗ, связанным с гиперЛп(а), и маркерами воспаления, как СРБ и фибриноген?	Риск развития ССЗ, ассоциированный с повышенным уровнем Лп(а), не связан ни с высокими уровнями воспалительных маркеров (СРБ и фибриногена), ни с традиционными факторами риска [1,2].
Существуют ли методы коррекции высокого уровня Лп(а) у лиц с высоким риском ССЗ?	Ниацин в дозе 1-3 г/день приводит к снижению Лп(а) до 30-40% [3], на фоне чего происходит снижение сердечно-сосудистого риска на 25% [4].

ставление доказательной базы в отношении значимости Лп(а) как сердечно-сосудистого фактора риска. На основании имеющихся данных в Консенсусе приводятся рекомендации по скринингу, целевым уровням и воздействию на высокий уровень Лп(а).

Эпидемиология.

Результаты первых проспективных исследований демонстрируют противоречивую связь между высоким уровнем Лп(а) и риском ССЗ и ее зависимость от высоких значений ХС ЛНП [6-8]. Необходимо заметить, что отдельные исследования редко обладают достаточной статистической значимостью для определения формы зависимости или точной оценки относительного риска (ОР) по подгруппам в исследуемой популяции, например, среди лиц с высоким или низким уровнем ХС ЛНП.

Первый мета-анализ 18 проспективных исследований, опубликованных до 2000 г., показал, что ОР развития ИБС для лиц, находящихся в верхней

трети распределения концентрации Лп(а), составляет 1,7 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,4-1,9) по сравнению с лицами, находившимися в нижней трети [9]. Более поздний мета-анализ 31 проспективного исследования с данными по 9870 случаям ИБС продемонстрировал более умеренную связь риска ИБС с Лп(а) (ОР 1,5; 1,3-1,8) [10]. Следует отметить, что характеристики групп, в частности размер выборки, условия хранения образцов, чувствительность лабораторных наборов для определения Лп(а) не различались.

Самое крупное эпидемиологическое исследование по изучению роли Лп(а) включило 126634 участника из 36 проспективных исследований [3]. Была выявлена слабая положительная связь уровня Лп(а) с концентрацией общего холестерина (ОХС), ХС-не-ЛВП, apoB100 и негативная – с триглицеридами (ТГ). У женщин уровень Лп(а) в крови на 12% превышал таковой у мужчин (95% ДИ 8-16%); у больных сахарным диабетом (СД) был на 11% ниже, чем у лиц без диабета. Связь Лп(а) с ИБС но-

сила непрерывный характер без четкого порогового уровня (рисунок 3) [3]. ОР ИБС при увеличении концентрации Лп(а) на 1 стандартное отклонение (с учетом возраста и пола) возрастал в 1,16 раза, при последующей поправке на такие параметры как систолическое артериальное давление (САД), курение, СД, гиперхолестеринемия (ГХС) – в 1,13 раза (95% ДИ 1,09-1,18), что позволяет делать выводы о минимальном влиянии традиционных факторов риска на установленную связь между ССЗ и уровнем Лп(а) (рисунок 4). Необходимо подчеркнуть, что концентрация Лп(а) варьирует в широких пределах, различаясь до 1000 раз (рисунок 2).

Связь повышенного уровня Лп(а) с риском развития ишемического инсульта с учетом возраста и пола была менее выражена по сравнению с ИБС (рисунок 3) [3]. Это можно объяснить гетерогенностью этиологии данного заболевания, то есть связь с ишемическим инсультом может ослабляться вследствие включения в анализ других типов инсультов. ОР развития ишемического инсульта составил 1,10 для уровня Лп(а) в 3,5 раза, превышающего обычные значения, и 1,10 (95% ДИ 1,02-1,18) при учете традиционных факторов риска (рисунок 4). Значение ОР, полученного при применении данного анализа, для геморрагического инсульта составило 1,06 (0,90-1,26), для смерти несосудистого генеза – 1,01 (0,98-1,05), для смерти от рака – 1,00 (0,97-1,04), для смерти от рака, ассоциированного с курением, – 1,03 (0,97-1,09), для смертей, не связанных с сердечно-сосудистыми причинами и раком, – 1,00 (0,95-1,06).

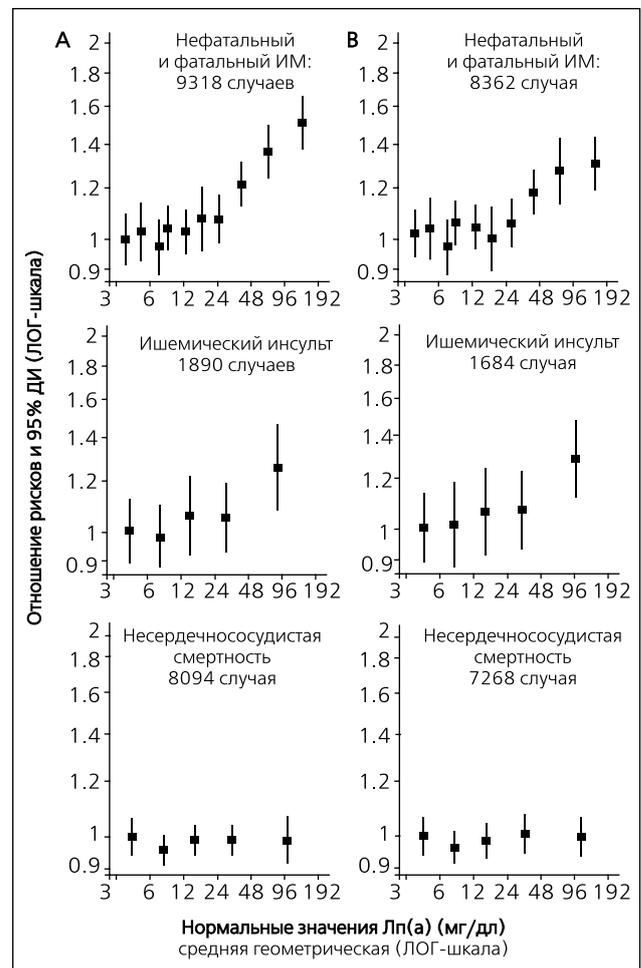
Таким образом, можно заключить, что высокий уровень Лп(а) имеет непрерывную и тесную связь с развитием ССЗ, не зависящую от уровня ХС ЛНП, ХС-не-ЛВП и других факторов риска.

Генетика.

Уровень Лп(а) в плазме крови генетически детерминирован и обусловлен имеющейся вариативностью гена апо(а) [1]. Особенности гена, кодирующего синтез апо(а), делают его идеальной моделью для применения менделевской рандомизации [12], метода, позволяющего определить причинную значимость в развитии ССЗ генетически обусловленного повышенного уровня Лп(а). Можно провести аналогию с семейной ГХС, когда больные с мутацией в генах, отвечающих за синтез рецепторов к ЛНП или апо В, имеют повышенный уровень ХС ЛНП, и у них развивается ИБС в молодом возрасте [13, 14]. В свое время это обстоятельство помогло продемонстрировать причинную роль повышенного уровня ХС ЛНП в развитии ИБС.

Для доказательства причинной связи повышенного уровня Лп(а) с ССЗ с помощью метода менделевской рандомизации необходимы 3 условия [12]. Во-первых, связь высокого уровня Лп(а) с повышенным риском развития ССЗ, что уже было продемонстрировано в предыдущих исследовани-

Рисунок 3. Отношение рисков ИБС, ишемического инсульта и несосудистой смертности по квантилям Лп(а) при его нормальных значениях. ДИ – доверительный интервал. (А). Поправка на пол и возраст. (Б). Дальнейшая поправка на САД, курение, СД, ИМТ, ОХС, ИМ. Модифицировано из данных Общества по изучению новых факторов риска (The Emerging Risk Factors Collaboration) [3].



ях. Во-вторых, генетическая вариативность в популяции, объясняющая значительные колебания концентрации Лп(а) в плазме. Данная вариативность показана на примере полиморфизма гена апо(а), кодирующего количество повторов 2-го типа крингла 4 (KIV-2) (рисунок 1). Различное число повторов (от 2 до >40) данного участка имеет обратную связь с концентрацией Лп(а) в плазме. Так, чем меньше повторов в гене, кодирующем апо(а), тем выше уровень Лп(а) в плазме, что также уже было показано ранее [1]. В-третьих, данная генетическая вариативность должна иметь прямую связь с риском развития ССЗ: в небольших исследованиях по типу случай-контроль (n<2400) была продемонстрирована ассоциация количества повторов KIV-2 или размера изоформ апо(а) с риском ССЗ [1, 2].

На основании результатов Копенгагенского Исследования Сердца (Copenhagen City Heart Study, CCHS), Исследования Копенгагенской Популяции (Copenhagen General Population Study, CGPS) и Копенгагенского Исследования ИБС (Copenhagen Ischemic Heart Disease Study, CIHDS) в 2009 году были опубликованы результаты, включившие

Рисунок 4. Отношение рисков для различных сосудистых и несосудистых конечных точек при повышении уровня Лп(а) на 1 стандартное отклонение с поправкой на факторы риска атеросклероза. Промежуточные точки не добавляют значимости к исходам, т.к. не все исследования выделяли в качестве конечных точек фатальный и нефатальный ИМ. [3].

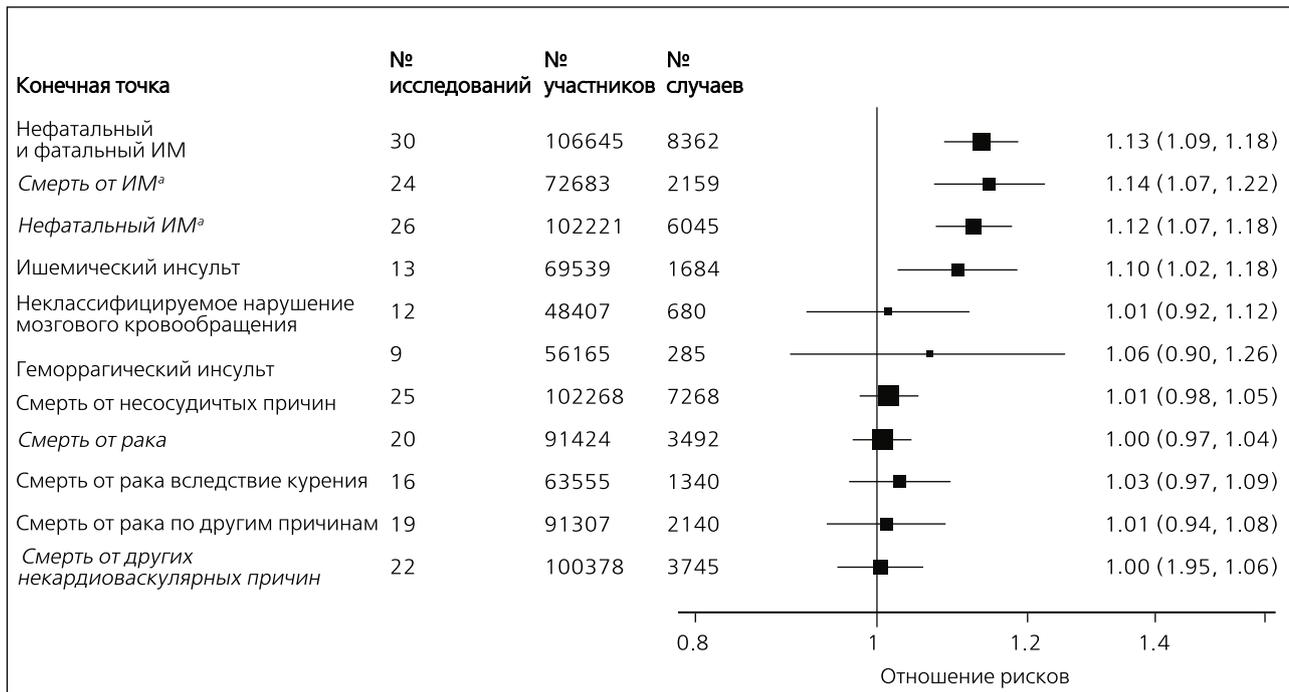
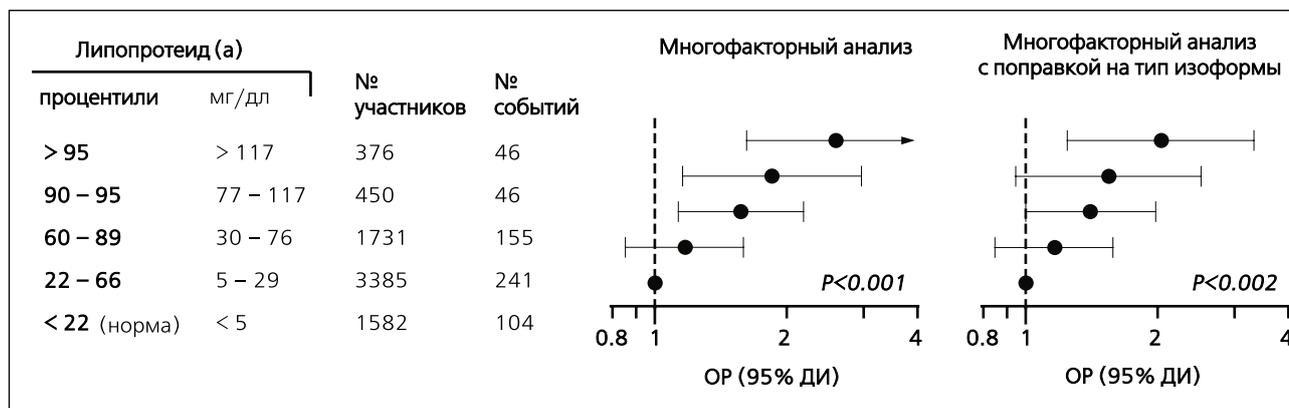


Рисунок 5. Риск развития ИМ в зависимости от уровня Лп(а) в общей популяции. Отношение рисков (ОР) после поправки на факторы риска ССЗ (многофакторный анализ) и после поправки на ФР и генотип крингля 4 2-го типа (KIV-2). Р для тренда отношения рисков в подгруппах с различным уровнем Лп(а): 1, 2, 3, 4, 5. Представлены значения определений в период 1991-94 гг. исследования CCHS с 16-летним периодом наблюдения (n=7524). Модифицировано из Kamstrup с соавт. [2].



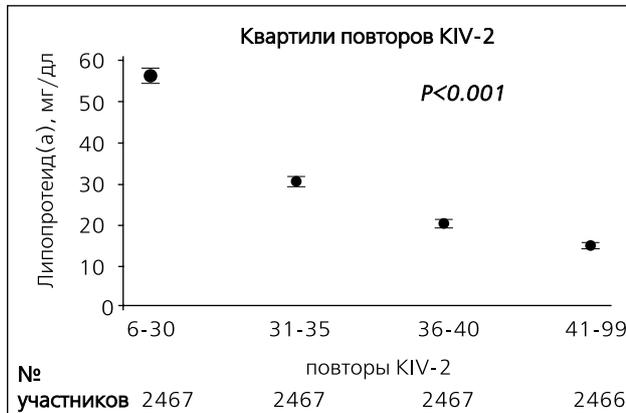
в анализ 40000 лиц с определением у них полиморфизма гена apo(a) [2]. В исследовании CCHS при многофакторном анализе ОР развития инфаркта миокарда (ИМ) по отношению к различной концентрации Лп(а) составил 1,2 (95% ДИ 0,9-1,6) для 22-66-й процентили; 1,6 (1,1-2,2) для 67-89-й процентили; 1,9 (1,2-3,0) для 90-95-й процентили и 2,6 (1,6-4,1) для лиц с превышением 95-й процентили (p<0,001, рисунок 5) [2, 11].

Число повторов KIV-2 (сумма повторов в обеих аллелях) в исследованиях CCHS и CGPS варьировало от 6 до 99, что объясняло 21% и 27% колебаний в концентрации Лп(а) соответственно [2]. В исследовании CCHS средние уровни Лп(а) для первой, второй, третьей и четвертой квартилей распределения количества повторов KIV-2 составили 56, 31, 20 и 15 мг/дл соответственно (p<0,001); аналогичные значения Лп(а) в исследовании CGPS были 60, 34, 22 и 19 мг/дл (p<0,001) (рис. 6).

В многофакторной модели анализа результатов исследования CCHS отношение риска развития ИМ составило 1,5 (1,2-1,9), 1,3 (1,0-1,6) и 1,1 (0,9-1,4) для лиц, находящихся в первой, второй, третьей квартилях распределения повторов KIV-2 при сравнении с четвертой квартилью, в которую входили лица с наименьшей концентрацией Лп(а) (p<0,001)

В многофакторной модели анализа результатов исследования CCHS отношение риска развития ИМ составило 1,5 (1,2-1,9), 1,3 (1,0-1,6) и 1,1 (0,9-1,4) для лиц, находящихся в первой, второй, третьей квартилях распределения повторов KIV-2 при сравнении с четвертой квартилью, в которую входили лица с наименьшей концентрацией Лп(а) (p<0,001)

Рисунок 6. Среднее значение Лп(а) как функция для квартилей распределения повторов KIV-2 апо(а) в исследовании CCHS. Значение Р рассчитано с использованием непараметрических тестов для тренда среднего уровня Лп(а). Включены участники исследования в периоды 1991-94 гг. или 2001-03 гг. (n=9867). KIV-2 – крингль 4 2-го типа. Погрешности отражают значения 95% доверительного интервала. Модифицировано из Kamstrup с соавт. [2].



(рисунок 7) [2]. Соответствующие значения в исследовании CGPS составили 1,3 (1,1-1,5), 1,1 (1,1-1,5) и 1,1 (0,9-1,3) ($p < 0,005$), в исследовании CINDS – 1,4 (1,1-1,7), 1,2 (1,0-1,6) и 1,3 (1,0-1,6) ($p = 0,01$). Все результаты, полученные в трех независимых исследованиях, имеют статистическую достоверность и свидетельствуют о более высоком риске ССЗ, в частности ИМ, при меньшем количестве повторов KIV-2 и более высокой концентрации Лп(а) [2].

В 2009 г. было опубликовано исследование, включившее в анализ 8000 больных ИБС и 8000 лиц контрольной группы [4]. В этой выборке было проведено генотипирование 49000 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в 2100 генах-кандидатах для ССЗ, из которых 2 аллели, связанные с полиморфизмом KIV-2 гена апо(а), показали наиболее отчетливую корреляцию с наличием ИБС. Эти ОНП гена апо(а) обнаруживались у каждого шестого участника исследования и объясняли 36% вариабельности уровня Лп(а) в плазме. Отношение шансов наличия ИБС составило 1,51 (1,38-1,66) при наличии одной аллели и 2,57 (1,80-3,67) при наличии двух и более аллелей. С этими данными согласуются результаты исследования, в котором изучили 12000 ОНП различных генов, и только один из них в гене апо(а) имел достоверную связь с тяжелым поражением коронарных артерий [15]. Для больных семейной ГХС повышенный уровень Лп(а) является также независимым предиктором риска развития ССЗ [16].

Таким образом, данные крупных эпидемиологических и генетических исследований [2-4], свидетельствуют о причинной роли повышенного уровня Лп(а) в преждевременном развитии атеросклероза и ССЗ по аналогии с повышенным уровнем холестерина ЛНП (Таблица 2).

Метаболизм.

Предполагается, что концентрация Лп(а) в плазме крови в основном определяется количеством синтезируемого в печени апо(а). Хотя непосредственное место сборки Лп(а) в организме человека в настоящее время не выявлено, можно предположить, что апо(а) образует ковалентную связь с апоВ-содержащими частицами, преимущественно с ЛНП во внеклеточном пространстве [17, 18]. Генотип апо(а), определяет скорость синтеза, размер частицы апо(а) в Лп(а), и концентрацию Лп(а) в плазме [17, 19, 20]. Так как скорость синтеза в печени высокомолекулярных изоформ апо(а) ниже и у большинства лиц обнаруживаются гетерозиготный фенотип, то в плазме доминируют изоформы с низкой молекулярной массой. Считается, что Лп(а) катаболизируется в печени и почках, однако эти пути метаболизма не оказывают существенного влияния на содержание Лп(а) в крови.

Патофизиологические механизмы атеротромботического потенциала Лп(а).

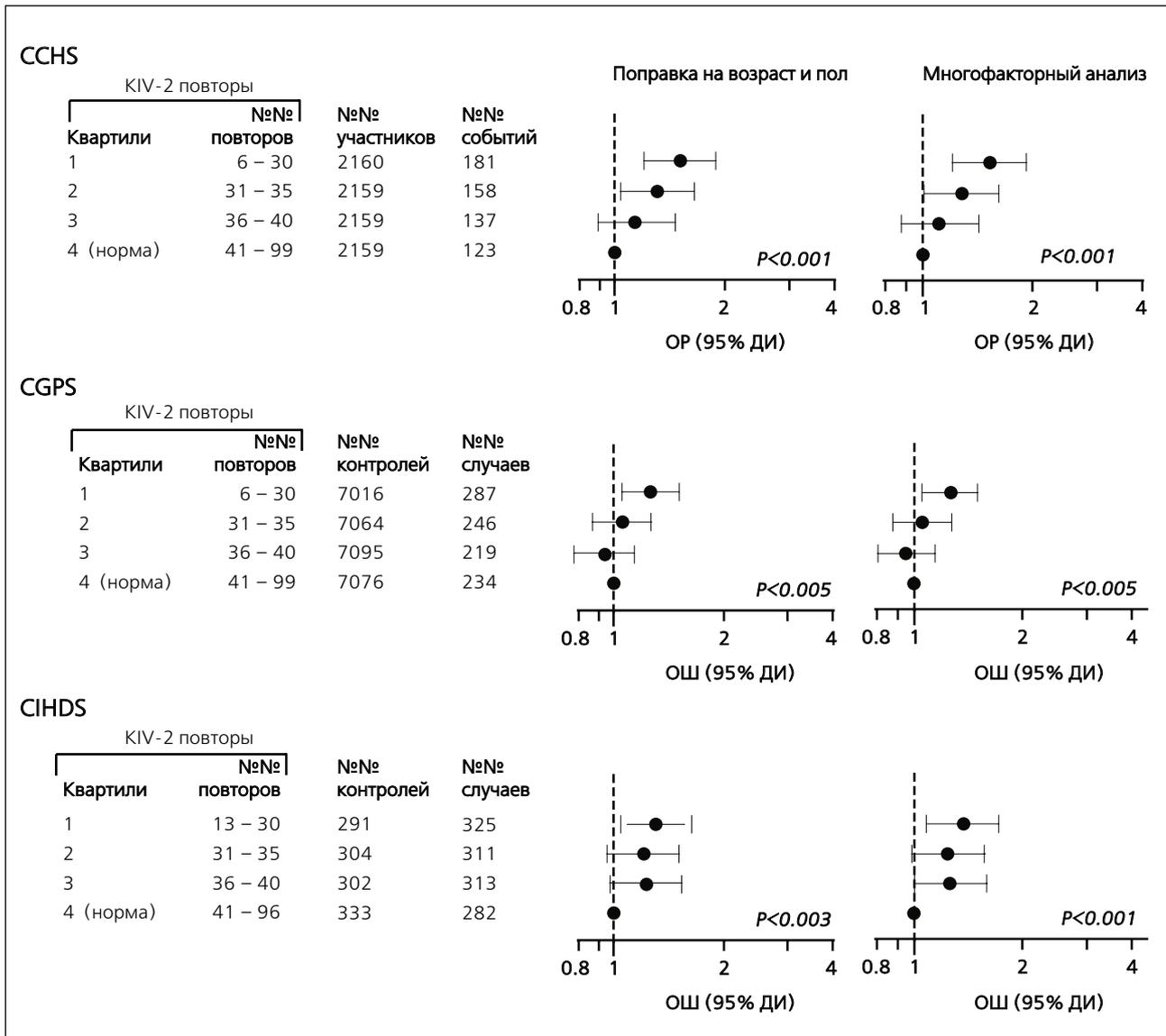
Проникая из крови в интиму артерии, Лп(а) связывается с внеклеточным матриксом благодаря молекулам апо(а) и апо В [21], тем самым способствуя накоплению ХС в субинтимальном пространстве, что в конечном итоге ведет к формированию атеросклеротической бляшки. В исследованиях *in vitro* было показано, что Лп(а) способен связываться с несколькими белками внеклеточного матрикса, включая фибрин [22] и дефенсины (пептиды, состоящие из 29-35 аминокислот, которые выделяются нейтрофилами при воспалении и тяжелой инфекции) [23]. Вероятно, дефенсины выполняют связующую функцию при взаимодействии Лп(а) с внеклеточным матриксом.

Показано, что у трансгенных мышей с экспрессией формы апо(а), имеющей меньшую способность связываться с фибрином, площадь атеросклеротического поражения сосудов и накопление частиц Лп(а) в артериальной стенке снижается на 20% по сравнению с трансгенными мышами, которые экспрессировали «дикий» тип Лп(а) [24]. Кроме того, Лп(а) накапливается в местах механических повреждений сосудистой стенки, где в основном происходит отложение фибрина [21].

Благодаря апо(а), Лп(а) способен взаимодействовать с $\beta 2$ -интегрином Мас-1, стимулируя адгезию моноцитов и их трансэндотелиальную миграцию [2]. В атеросклеротических изменениях коронарных артерий Лп(а) обнаруживают в непосредственной близости от Мас-1 мононуклеарных клеток.

Было показано, что Лп(а) может связываться с провоспалительными окисленными фосфолипидами (ок-ФЛ). По всей видимости, частицы Лп(а) являются основными переносчиками ок-ФЛ в плазме крови человека [26]. Более того, в составе Лп(а)

Рисунок 7. Риск развития ИМ по распределению квартилей повторов KIV-2 апо(a) в исследованиях Copenhagen City Heart Study (CCHS), Copenhagen General Population Study (CGPS) и Copenhagen Ischemic Heart Disease Study (CIHDS). P для тренда отношения рисков или шансов в подгруппах с различными повторами K4-2. Модифицировано из Kamstrup с соавт. [2].



обнаруживают липопротеид-ассоциированную фосфолипазу A2 (ацетилгидролазу фактора, активирующего тромбоциты), которая обладает свойством расщеплять окисленные жирные кислоты в позиции sn-2 ок-ФЛ до коротких цепей жирных кислот и лизолецитина [27].

Апо(a), гомологичный фибринолитическому проэнзиму плазминогену, способен также ингибировать фибринолиз [28]. Действительно, апо(a) может конкурентно связываться с тканевым активатором плазминогена и ослаблять эффекты последнего. Механизм ингибирования, опосредованный через апо(a), остается дискуссионным. Существенное значение для лизиса фибринового сгустка имеет число плазмин-зависимых положительных ответных реакций, которые усиливают эффективность активации плазминогена, в том числе плазмин-опосредованную конверсию глутамин-плазминогена в лизин-плазминоген. Было пока-

зано, что апо(a) как компонент Лп(a) может участвовать в данном процессе и тормозить его [29]. Усиление коагуляции может происходить за счет прямого подавления функции ингибитора пути тканевого фактора липопротеидом(a) [30].

Показано, что низкомолекулярная форма (НМФ) апо(a) обладает повышенным потенциалом в торможении фибринолиза, способствуя тромбообразованию [31]. Так, по данным недавнего мета-анализа риск развития ИБС и ишемического инсульта был в 2 раза выше у лиц с НМФ апо(a) [32]. Результаты проспективного исследования Брюнек the study продемонстрировали достоверную связь между НМФ апо(a) и тяжелым атеросклерозом, включая тромбоз атеросклеротической бляшки [33]. Эти данные являются существенным аргументом в пользу необходимости определения фенотипа/генотипа апо(a) для более точной оценки риска атеротромбоза, связанного с Лп(a).

Таблица 2. Сравнение данных по изучению причинной роли ХС ЛНП и Лп(а) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

	Повышенный уровень ХС ЛНП	Повышенный уровень Лп(а)
Эпидемиологические исследования	Прямая связь в значительном количестве исследований	Прямая связь в значительном количестве исследований
Генетические исследования	Прямая связь в значительном количестве исследований, например, семейная гиперхолестеринемия	Прямая связь в значительном количестве исследований, например, с полиморфизмом KIV-2
Исследования по изучению механизмов действия	Механизм ясен: ЛНП аккумулируется в интиме и приводит к развитию атеросклероза	Механизм аналогичен действию ХС ЛНП и/или наличие протромбогенного / антифибринолитического эффектов.
Модели животных	Проатерогенный потенциал в значительном количестве исследований	Проатерогенный потенциал в значительном количестве исследований
Исследования с вмешательствами на популяции людей	Исследования статинов подтвердили причинную роль	Исследования с ниацином имеют положительные результаты
Заключение в 2010 г.	Причинная связь	Возможная причинная связь

Таблица 3. Целевые уровни ХС ЛНП и Лп(а).

	Больные ССЗ или СД	Другие больные и здоровые лица	Наибольший уровень доказательности в отношении лечения
ХС ЛНП	<2,0 ммоль/л ^а (< 77 мг/дл)	<3,0 ммоль/л ^а (< 116 мг/дл)	Ia: мета-анализ рандомизированных, контролируемых исследований со статинами
Лп(а)	<80 процентиля (<50 мг/дл ^б)	<80 процентиля (<50 мг/дл ^б)	Ia: мета-анализ рандомизированных, контролируемых исследований с ниацином ^в

Примечания: а – согласно Европейским рекомендациям 2007 г. (35).

б – 80-я перцентиль примерно соответствует 50 мг/дл для европеоидной расы (рисунок 2).

в – данные по эффективности лечения ниацином, но не по специфическому снижению Лп(а).

Таким образом, повышенный уровень Лп(а) способствует развитию атеросклероза за счет накопления в субинтимальном пространстве артериальной стенки ХС, входящего в состав Лп(а), и активации воспалительного каскада с вовлечением в него различных провоспалительных факторов, в том числе окисленных фосфолипидов. Тромбогенный потенциал, антифибринолитическая активность апо(а) обусловлены, с одной стороны, торможением фибринолиза за счет стабилизации тромботического сгустка, с другой, за счет усиления коагуляционных свойств крови вследствие подавления апобелком(а) ингибитора пути тканевого фактора.

Методы определения Лп(а).

В настоящее время существует несколько способов определения концентрации Лп(а): иммуноферментный анализ (ИФА), латексный иммуноанализ, иммунонефелометрический, иммунотурбидиметрический и флуоресцентный анализы [19]. Для получения достоверных результатов при определении концентрации Лп(а) в клинических лабораториях важно учитывать следующие положения:

1. использование антител, чья иммунореактивность с Лп(а) не зависит от изоформ апо(а), с минимальными колебаниями при хранении в течение длительного времени. В этой свя-

зи ИФА представляет наибольший интерес, поскольку допускает использование поликлональных антител [анти-апо(а) в качестве первого слоя и анти-апо В100 как детектирующих], нечувствительных к различным изоформам апо(а),

2. наличие надежного референсного контроля Лп(а), одобренного Международной Федерацией по Клинической Биохимии и ВОЗ,
3. широкое использование методологий, которые отличает надежность, высокая точность, воспроизводимость, с внешним и внутренним коэффициентом вариабельности <10%, экономическая целесообразность,
4. стандартизация процедур сбора крови, выделения плазмы или сыворотки с предпочтительным использованием свежих образцов [34].

Соблюдение этих положений будет способствовать не только достоверной диагностике и стратификации больных с высоким риском атеротромбоза вследствие повышенного уровня Лп(а), но позволит получить надежные результаты при проведении крупных клинических исследований по изучению фармакологических средств снижения уровня Лп(а).

Показания для определения уровня Лп(а).

Мы рекомендуем однократное измерение Лп(а) у всех лиц с умеренным и высоким риском развития ССЗ/ИБС, у которых имеется:

1. развитие ССЗ в молодом возрасте,
2. семейная ГХС,
3. семейный анамнез ССЗ или повышенного уровня Лп(а),
4. рецидивы ССЗ, несмотря на терапию статинами,
5. 10-летний риск смерти от ССЗ $\geq 3\%$ по шкале SCORE в соответствии с Европейскими рекомендациями [35],
6. 10-летний риск развития ИБС $\geq 10\%$ в соответствии с Американскими рекомендациями (Фрамингемская шкала риска) [36].

Повторное определение необходимо только при проведении лечения, направленного на снижение повышенного уровня Лп(а), с целью оценки эффективности проводимой терапии.

Целевые уровни Лп(а).

Наличие связи между повышенным уровнем Лп(а) и риском ССЗ свидетельствует о пользе выделения целевого уровня Лп(а) для последующего терапевтического воздействия (Таблица 1). Для доказательства причинной значимости определенного фактора необходимо выполнение 5 условий, причем 3 из них касаются исследований в популяции людей (эпидемиологические, генетические, интервенционные) (Таблица 2) [37]. Для повышенного уровня ХС ЛНП все перечисленные условия

соблюдены, поэтому значение данного параметра в развитии ССЗ не вызывает сомнений. Пользуясь этими же критериями, повышенный уровень Лп(а) может иметь причинное значение в развитии ССЗ (Таблица 2).

Рекомендации по целевым уровням основываются на данных мета-анализов рандомизированных контролируемых исследований с использованием вмешательств, направленных на данный фактор и представивших очевидную пользу от проводимого лечения (уровень доказательности Ia). Целевые уровни ХС ЛНП получены в результате многочисленных исследований с применением статинов (Таблица 3) [35, 36]. Для Лп(а) существующая доказательная база до недавнего времени была не столь убедительна, однако данные мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований с ниацином (никотиновой кислотой) позволяют говорить об уровне Лп(а), к которому следует стремиться [38].

Мы рекомендуем снижение Лп(а) менее 80 перцентили или 50 мг/дл, (таблица 3) в качестве второй задачи после достижения целевого уровня ХС ЛНП и общего ХС [35, 36]. Целесообразно снизить повышенный уровень Лп(а) у лиц умеренного и высокого риска без клинических проявлений ССЗ/ИБС или СД аналогично тому, как это делается при коррекции ХС ЛНП [11, 35, 36].

Для лиц без ССЗ или СД, у которых терапия статинами при уровне Лп(а) >50 мг/дл уменьшает абсолютный риск смерти от ССЗ <3% или фатальной или нефатальной ИБС <10%, отсутствует необходимость в дальнейшем назначении ниацина. Однако в группах больных с ранним развитием ССЗ, семейной ГХС, при наличии в семье случаев ССЗ и высокого уровня Лп(а), при рецидивах сердечно-сосудистых осложнений, несмотря на прием статинов, назначение ниацина оправдано, даже при параллельном интенсивном снижении ХС ЛНП с помощью статинов.

Лечение.

В исследованиях с использованием монотерапии ниацином или его комбинации со статинами была продемонстрирована польза в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений [38-43]. Ниацин снижает уровень Лп(а) до 30-40% в дозозависимой манере, обладая рядом дополнительных положительных эффектов, таких как снижение ХС ЛНП, ТГ и повышение уровня ХС ЛВП [44]. В мета-анализе 11 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2682 пациентов в активной группе и 3934 лиц в контрольной группе, ниацин в дозе 1-3 г/сут уменьшал количество коронарных осложнений на 25% (13-35%), инсульта на 26% (95% ДИ) и любых сердечно-сосудистых осложнений на 27% (15-37%) [38].

Следует подчеркнуть, что не проводилось рандомизированных контролируемых исследований

с использованием средств, избирательно снижающих уровень Лп(а), с целью уменьшения смертности от ССЗ. Необходимы работы, демонстрирующие эффективность селективного снижения уровня Лп(а), превышающего 80-ю перцентиль. В настоящее время воздействовать на Лп(а) следует с помощью ниацина, учитывая, что доказано его применение для уменьшения смертности от ССЗ. Ввиду того, что ниацин положительно влияет на различные показатели липидного профиля, его эффективность в улучшении прогноза больных ИБС не может быть объяснена только влиянием на уровень Лп(а). Тем не менее, результаты исследований по снижению Лп(а) до рекомендуемых значений (Таблица 3) демонстрируют хороший профиль безопасности и эффективность ниацина.

В отличие от ХС ЛНП, на уровень Лп(а) не влияют факторы, связанные с изменением образа жизни и имеющиеся фармакологические методы воздействия [20, 45]. Данные по влиянию статинов и фибратов на Лп(а) ограничены и противоречивы [45, 46]. Было показано, что статины способны умеренно снижать Лп(а) у больных с гетерозиготной формой семейной ГХС. К другим агентам, уменьшающим (<10%) уровень Лп(а) относят аспирин, L-карнитин, аскорбиновую кислоту в комбинации с L-лизинном, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, андрогены, эстрогены и их аналоги (например, тиболон), анти-эстрогены (например, тамоксифен) и тироксин-заместительная терапия, применяемая при гипотиреозе [20, 45, 47].

Необходимы более крупные исследования с длительным периодом наблюдения по снижению Лп(а) на фоне статинов в группах высокого риска, включая больных диабетом. В ангиографическом исследовании FATS [48] у больных с верифицированной коронарной болезнью сердца агрессивная терапия, направленная на снижение ХС ЛНП и апоВ, нивелировала риск, связанный с Лп(а). В продолжающихся исследованиях AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes) и HPS2-THRIVE (A Randomized Trial of the Long-Term Clinical Effects of Raising HDL Cholesterol With Extended Release Niacin/Laropirant) этот факт может получить подтверждение или опровержение.

Оправданы работы по изучению метаболизма Лп(а) в силу немногочисленных данных в этой области, для определения и разработки терапевтических агентов для селективного снижения Лп(а). Перспективным является направление по разработке средств, влияющих как на синтез апо(а), так и сборку частиц Лп(а). Многообещающим представляется использование в дальнейшем антисмысловых олигонуклеотидов и аналогов тиреоидных гормонов, направленных на регуляцию синтеза апо(а).

Наконец, у лиц молодого и среднего возраста с прогрессирующей коронарной болезнью и очень

высоким уровнем Лп(а) показано проведение процедур ЛНП-афереза, которые также эффективно снижают уровень Лп(а) [51]. Однако, эти процедуры имеют высокую стоимость, что ограничивает их использование в клинической практике.

Потребность в будущих научных и клинических исследованиях.

Совет экспертов по разработке Консенсуса считает, что следует на международном уровне продолжать работу по оценке риска атеротромбоза, связанного как с частицей Лп(а), так и с белком апо(а) в различных этнических группах. Потенциальный вклад таких параметров как липопротеид(а)-ассоциированная фосфолипаза А2 и Лп(а)-ассоциированные ок-ФЛ в патофизиологические процессы, способствующие этому высокому риску, остается нераскрытым. Необходимы проспективные исследования с селективным снижением Лп(а) для получения ответов на имеющиеся вопросы.

Значение Лп(а) как причинного и независимого фактора риска должно приниматься во внимание при разработке алгоритмов по лечению ССЗ. Наконец, рандомизированные контролируемые исследования с использованием методов избирательного снижения Лп(а) в плазме крови с целью как первичной, так и вторичной профилактики ССЗ необходимы для того, чтобы получить ответ на вопрос у кого и до каких значений нужно снижать уровень Лп(а).

Спонсорская поддержка.

Эта работа, включая заседания рабочей группы по составлению Консенсуса, была поддержана образовательным грантом Европейского Общества Атеросклероза (ЕОА) из средств Merck, Kowa, Roche и AstraZeneca. Представители этих компаний не присутствовали на заседаниях комитета, не участвовали в организации и планировании документа Консенсуса, не имели права влиять на решение по утверждению окончательной версии документа. Возможность публикации данной статьи в открытом доступе осуществлена при помощи финансовой поддержки ЕОА.

Список литературы.

1. Utermann G. Lipoprotein(a). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p2753–2787.
2. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009; 301:2331–2339.
3. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di AE, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302: 412–423.
4. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, Parish S, Barlera S, Franzosi MG, Rust S, Bennett D, Silveira A, Malarstig A, Green FR, Lathrop M, Gigante B, Leander K, de FU, Seedorf U, Hamsten A, Collins R, Watkins H, Farrall M. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009;361:2518–2528.
5. Matthews KA, Sowers MF, Derby CA, Stein E, Miracle-McMabill H, Crawford SL, Pasternak RC. Ethnic differences in cardiovascular risk factor burden among middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am Heart J* 2005;149:1066–1073.
6. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, Despres JP, Lamarche B, Lupien PJ, Dagenais GR. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:519–525
7. Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Fruchart JC, Ducimetiere P. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2002;163:377–384.
8. Suk DJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA* 2006;296:1363–1370.
9. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082–1085.
10. Bennet A, Di AE, Erqou S, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Woodward M, Rumley A, Lowe GD, Danesh J, Gudnason V. Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Arch Intern Med* 2008;168: 598–608.
11. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2008;117:176–184.
12. Smith GD, Ebrahim S. Mendelian randomization: prospects, potentials, and limitations. *Int J Epidemiol* 2004;33:30–42.
13. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p2863–2913.
14. Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Meinertz H, Schnob P, Nordestgaard BG. Association of mutations in the apolipoprotein B gene with hypercholesterolemia and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1998;338:1577–1584.
15. Luke MM, Kane JP, Liu DM, Rowland CM, Shiffman D, Cassano J, Catanese JJ, Pullinger CR, Leong DU, Arellano AR, Tong CH, Mousesyan I, Naya-Vigne J, Noordhof C, Feric NT, Mallory MJ, Topol EJ, Koschinsky ML, Devlin JJ, Ellis SG. A polymorphism in the protease-like domain of apolipoprotein(a) is associated with severe coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27: 2030–2036.
16. Holmes DT, Schick BA, Humphries KH, Frohlich J. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clin Chem* 2005;51:2067–2073.
17. Rader DJ, Caim W, Ikewaki K, Talley G, Zech LA, Usber D, Brewer HB Jr. The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J Clin Invest* 1994;93:2758–2763.
18. Koschinsky ML, Marcovina SM. Structure-function relationships in apolipoprotein(a): insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:167–174.
19. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem* 2003; 49:1785–1796.
20. Koschinsky M, Marcovina SM. Lipoprotein(a). In: Ballantyne C, ed. *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p130–143.
21. Nielsen LB. Atherogenicity of lipoprotein(a) and oxidized low density lipoprotein: insight from in vivo studies of arterial wall influx, degradation and efflux. *Atherosclerosis* 1999;143:229–243.
22. Lundstam U, Hurt-Camejo E, Olsson G, Sartipy P, Camejo G, Wiklund O. Proteoglycans contribution to association of Lp(a) and LDL with smooth muscle cell extracellular matrix. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 1162–1167.
23. Bdeir K, Cane W, Canziani G, Chaiken I, Weisel J, Koschinsky ML, Lawn RM, Bannerman PG, Sachais BS, Kuo A, Hancock MA, Tomaszewski J, Raghunath PN, Ganz T, Higazi AA, Cines DB. Defensin promotes the binding of lipoprotein(a) to vascular matrix. *Blood* 1999;94:2007–2019.
24. Boonmark NW, Lou XJ, Yang ZJ, Schwartz K, Zhang JL, Rubin EM, Lawn RM. Modification of apolipoprotein(a) lysine binding site reduces atherosclerosis in transgenic mice. *J Clin Invest* 1997;100:558–564.
25. Sotiriou SN, Orlova VV, Al-Fakbri N, Ibanus E, Economopoulou M, Isermann B, Bdeir K, Nawroth PP, Preissner KT, Gabmberg CG, Koschinsky ML, Chavakis T. Lipoprotein(a) in atherosclerotic plaques recruits inflammatory cells through interaction with Mac-1 integrin. *FASEB J* 2006;20:559–561.
26. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP, Lennon RJ, Kornman KS, Witztum JL, Berger PB. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;353:46–57.
27. Tsimikas S, Tsirois LD, Tselepis AD. New insights into the role of lipoprotein(a)-associated lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27: 2094–2099.
28. Rouy D, Grailhe P, Nigon F, Chapman J, Angles-Cano E. Lipoprotein(a) impairs generation of plasmin by fibrin-bound tissue-type plasminogen activator. In vitro studies in a plasma milieu. *Arterioscler Thromb* 1991;11:629–638.

29. Feric NT, Boffa MB, Johnston SM, Koschinsky ML. Apolipoprotein(a) inhibits the conversion of Glu-plasminogen to Lys-plasminogen: a novel mechanism for lipoprotein(a)-mediated inhibition of plasminogen activation. *J Thromb Haemost* 2008;6:2113–2120.
30. Pan S, Kleppe LS, Witt TA, Mueske CS, Simari RD. The effect of vascular smooth muscle cell-targeted expression of tissue factor pathway inhibitor in a murine model of arterial thrombosis. *Thromb Haemost* 2004;92:495–502.
31. Hervio L, Chapman MJ, Thillet J, Loyau S, Angles-Cano E. Does apolipoprotein(a) heterogeneity influence lipoprotein(a) effects on fibrinolysis? *Blood* 1993;82: 392–397.
32. Erqou S, Thompson A, Di AE, Salebeen D, Kaptoge S, Marcovina S, Danesh J. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2160–2167.
33. Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, Trenkwalder E, Santer P, Oberhollenzer F, Egger G, Utermann G, Willeit J. Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1999;100:1154–1160.
34. von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:434–439.
35. Grabam I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De BG, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op RW, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De CR, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Hellemans I, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2375–2414.
36. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunningbake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e149–e161.
37. Nordestgaard BG. Does elevated C-reactive protein cause human atherothrombosis? Novel insights from genetics, intervention trials, and elsewhere. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:393–401.
38. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;210:353–361.
39. Carlson LA, Rosenbamer G. Reduction in mortality in the Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988;233:405–418.
40. Cammer PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Primeas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: longterm benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245–1255.
41. Casbin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM, Sanmarco ME, Azen SP, Blankenbom DH. Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up. *JAMA* 1990;264:3013–3017.
42. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289–1298.
43. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M, Weissman NJ, Turco M. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009;361:2113–2122.
44. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;126:314–345.
45. Tziomalos K, Athyros VG, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Lipoprotein a: where are we now? *Curr Opin Cardiol* 2009;24:351–357.
46. Gonbert S, Malinsky S, Sposito AC, Laouenan H, Doucet C, Chapman MJ, Thillet J. Atorvastatin lowers lipoprotein(a) but not apolipoprotein(a) fragment levels in hypercholesterolemic subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2002;164:305–311.
47. Suk DJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), hormone replacement therapy, and risk of future cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 124–131.
48. Maber VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1995;274:1771–1774.
49. Merki E, Grabam MJ, Mullick AE, Miller ER, Croke RM, Pitas RE, Witztum JL, Tsimikas S. Antisense oligonucleotide directed to human apolipoprotein B-100 reduces lipoprotein(a) levels and oxidized phospholipids on human apolipoprotein B-100 particles in lipoprotein(a) transgenic mice. *Circulation* 2008;118: 743–753.
50. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I, Baxter JD, Angelin B. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statintreated dyslipidemia. *N Engl J Med* 2010;362:906–916.
51. Thompson GR. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2008;198:247–255.